

肿瘤来源外泌体抗肿瘤免疫研究进展

余圆圆,方媛,骆莹滨,李雁

(上海中医药大学附属市中医医院,上海 200071)

摘要:外泌体为体内活细胞释放的微小囊泡,直径范围为 30nm~100nm,内含蛋白质、核酸、脂质等,作为细胞间信息交换的载体。不同细胞分泌的外泌体由于其不同的微环境而发挥不同的作用。肿瘤细胞分泌的外泌体对荷瘤体的免疫调节起着重要的作用,表现为免疫促进或抑制,主要为抗肿瘤免疫。全文就肿瘤来源外泌体抗肿瘤免疫的研究进展作一综述。

关键词:肿瘤;外泌体;免疫

中图分类号:R730.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)03-0229-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.03.B013

Research Progress on Anti-Tumor Immunity of Tumor - Derived Exosomes

YU Yuan-yuan, FANG Yuan, LUO Ying-bin, LI Yan

(Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

Abstract:Exosomes are tiny vesicles with a diameter of 30~100nm released by living cells in vivo. Exosomes contain proteins, nucleic acids and lipids, which are carriers of information exchange between cells. Exosomes secreted by different cells play different roles due to their different microenvironments. Exosomes secreted by tumor cells play an important role in immune regulation of the body, either promoting or inhibiting. In this article, the research progress of tumor-derived exosomes on anti-tumor immunity is summarized.

Subject words:tumor; exosomes; immune

外泌体是活细胞通过一系列调节过程形成的脂质双层膜囊泡,包括内吞作用、融合和外排等一系列调控过程,来自于晚期核内体(多囊泡体),天然存在于体液中,是胞外囊泡的亚群之一,直径在 30~100nm 之间^[1]。外泌体内含蛋白质、核酸、脂质等,且因其外部膜性结构,内容物能够稳定保存,并能传递给受体细胞。因此,外泌体充当细胞相互作用的桥梁。由肿瘤细胞分泌的外泌体被称为肿瘤来源外泌体(tumor-derived exosome, TEX),肿瘤来源的外泌体由于其不同的内容物而发挥着不同的功能。本文就肿瘤源外泌体对荷瘤体免疫抑制综述如下。

基金项目:上海市卫生健康委员会基金项目(20154Y0060);国家自然科学基金面上项目(81673947);上海市自然科学基金项目(17ZR1428000);国家自然科学基金青年项目(81603590)

通信作者:李雁,教授/主任医师,博士生导师,医学博士;上海中医药大学附属市中医医院肿瘤科,上海市静安区芷江中路 274 号(200071);E-mail:yan.xiaotian@shutcm.edu.cn

收稿日期:2019-07-29; **修回日期:**2019-10-23

1 TEX 对 T 细胞抑制

1.1 TEX 抑制效应 T 细胞增殖

癌细胞产生携带降低 T 细胞活性的 PD-L1 外泌体,PD-1 与 PD-L1 的组合抑制了 T 细胞的增殖和黏附,并且减少细胞因子的产生,尤其是转移性黑色素瘤患者的血液中外泌体,PD-L1 水平明显高于健康人,抑制了 CD8⁺T 细胞的增殖^[2]。同时,Cécile Keryer-Bibens 等^[3]证实了来源于被 EB 病毒感染的鼻咽癌外泌体能释放 HLA-II 类分子,半乳凝素 9 和 LMPI,而 LMPI 能够抑制 T 细胞的增殖。人黑色素瘤细胞外泌体可诱导 CD14⁺HLA-DR^{low} 细胞不能表达 CD80 和 CD86 等共刺激分子,导致其介导的 T 淋巴细胞增殖受到抑制。源自 TW03 鼻咽癌细胞的外泌体通过降低 ERK、STAT1 和 STAT3 的磷酸化,增加 STAT5 的磷酸化来降低 T 细胞增殖^[4]。研究表

明捕获含表皮生长因子的 NSCLC 细胞外泌体后的树突细胞可将其转化为免疫耐受型树突细胞,后者诱导肿瘤特异性调节 T 细胞的形成,肿瘤特异性调节 T 细胞从而又抑制肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞增殖^[5]。Liu 等^[6]发现肿瘤源外泌体还可以抑制 CD4⁺T 增殖和分化。其他研究发现,乳腺癌细胞由于缺氧而分泌更多的外泌体,可以通过 TGF- β 、IL-10、前列腺素 E2 显著性抑制 T 细胞的增殖^[7]。TEX 抑制效应 T 细胞的增殖途径是直接抑制、通过携带有效蛋白间接抑制、诱导相关细胞不表达刺激因子、诱导肿瘤特异性调节 T 细胞形成、作用于相关信号通路等。

1.2 TEX 诱导 T 细胞凋亡

TEX 携带 Fas 配体和 TRAIL 分子,诱导细胞毒性 T 淋巴细胞凋亡,减弱抗肿瘤免疫效果^[8]。研究发现,TEXs 可通过 Fas/Fas-L、PD-1/PD-L1 途径诱导大部分 CD8⁺T 凋亡^[9]。研究证实头颈部鳞癌细胞的外泌体含有磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homologue, PTEN),可以诱导 T 细胞内 AKT 蛋白的去磷酸化,下调抗凋亡蛋白如 BCL-2、BCL-XL、MCL-1 等表达,上调促凋亡蛋白 Bax 的表达,促进 CD8⁺T 细胞凋亡^[10]。EB 病毒感染的鼻咽癌外泌体表面半乳糖凝集素-9 可以和 Th1 细胞表面 Tim-3 受体相结合,并诱导 Th1 细胞凋亡^[11]。此外,还有实验证明,TEX 与 T 细胞共培养后,TEX 可以通过表达 Fas-L 或者抑制 T 细胞信号分子,例如 TCR/CD3 ζ 和 Tak3 的表达,诱导 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞凋亡^[12]。

1.3 TEX 抑制效应 T 细胞杀伤功能

Lundholm 等^[13]研究发现,NKG2D 配体在前列腺癌细胞外泌体中的表达,可以降低 NKG2D 在 CD8⁺T 细胞表面的表达,并且在体外实验中呈剂量依赖性,损害细胞毒性免疫反应。TEX 可以通过激活和增加调节性 T 细胞和骨髓来源抑制性细胞,以及可经 EGFR 诱导产生免疫耐受性树突状细胞和肿瘤特异性调节 T 细胞^[14-15],抑制 CD8⁺T 淋巴细胞介导的靶向肿瘤的免疫作用。Liu 等^[16]在体外研究中发现,神经胶质瘤细胞外泌体可降低 CD8⁺T 表面颗粒酶 B 和 IFN- γ 表达,抑制 T 细胞的细胞毒作用。

1.4 TEX 抑制效应 T 细胞的激活及占比

Liu 等^[16]在体内实验中发现,神经胶质瘤细胞外泌体能够降低肿瘤微环境中 CD8⁺T 细胞的比例并抑制其活化,从而促进皮下肿瘤生长。此外,Wu

等^[17]研究表明来源于黑色素瘤的外泌体中的 PTTN11 蛋白可抑制 IL-2 对 CD8⁺T 细胞的激活作用,从而达到抑制免疫作用的效果。Maybruck 等^[18]研究发现多发性头颈癌细胞来源外泌体可诱导 CD8⁺T 细胞共刺激信号分子 CD27/CD28 缺失,而使其不能被特异性抗原有效激活,从而获得强大的抑制效应。肺癌细胞可分泌 miR-222,miR-222 则可下调肿瘤细胞上细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达,而使其不能激活细胞毒性 T 细胞,抑制了机体免疫^[19]。

2 TEX 对 NK 细胞的抑制

NK 细胞对肿瘤的杀伤作用主要是通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)及颗粒酶、穿孔素、TNF- α 的释放等^[20]。有研究显示急性髓性白血病患者血清中外泌体含有高水平的 TGF- β 1,可以降低正常 NK 细胞表面 NKG2D 的表达,抑制细胞毒性作用^[21],同时前列腺癌细胞来源的外泌体表达 NKG2D 配体,可以降低 NKG2D 的表达,直接影响 NK 细胞的活化^[22]。另外,缺氧环境下的 TEX 携带更多的 TGF- β 1 和 miR-23a,miR-23a 同样可以抑制 NK 细胞的活性,可以调节 NK 细胞中 CD107a 表达,抑制 NK 细胞的细胞毒性^[23]。有研究显示 TEX 能够抑制活化性受体 NKp46、NKp30 表达,从而抑制 NK 细胞的杀伤功能^[24]。肿瘤细胞系 TS/A 源性外泌体通过表达 TGF- β 、主要组织相容性复合体 I 类相关链 A/B (major histocompatibility complex class I-related chain A/B, MICA/B) 和人类巨细胞病毒 UL16 结合蛋白 3 (UL16 binding proteins 3, ULBP3),减少 NKG2D 的表达和穿孔素分泌等方式抑制 NK 细胞功能,抑制固有免疫应答^[25-26]。Chen 等^[27]研究发现胆管癌细胞中的外泌体可以降低外周血中 NK 细胞比例,抑制 TNF- α 释放,促进肿瘤增殖。

3 TEX 对单核细胞—巨噬细胞的抑制

3.1 促进巨噬细胞 M2 型极化

上皮性卵巢癌细胞外泌体高表达 miR-222-3P, 可通过 SOCS3/STAT3 途径诱导巨噬细胞从 M1 型转变为 M2 型^[28],也有研究发现低氧环境下肿瘤细胞外泌体富含 miR-940,引起巨噬细胞 M2 型极

化^[29-30],促进肿瘤的增长。乳腺癌外泌体中的棕榈酰化蛋白质可与巨噬细胞表面 Toll 样受体 2(Toll-like receptors,TLR2)结合,激活 NF- κ B 通路,促使巨噬细胞 M2 型极化,导致 IL-6、TNF- α 和 CCL2 等促炎因子释放^[31]。

3.2 对单核—巨噬细胞其他影响

Menck 和他的团队证实,乳腺癌细胞外泌体可以增加乳腺癌患者巨噬细胞中 Wnt5a 蛋白质的表达,巨噬细胞可通过外泌体进一步将 Wnt5a 蛋白传递到肿瘤细胞,并通过激活 β -联蛋白依赖的 Wnt 信号通路增强肿瘤细胞的侵袭能力^[32]。NSCLC 外泌体富含 miR21 和 miR29a,可在肺组织中聚集巨噬细胞,并与其表面 TLR8 结合,激活 NF- κ B 通路,增加 IL-6 的分泌,促进肿瘤的增殖和扩散^[33]。同时,Gao 等^[34]发现小鼠肺癌细胞外泌体将有活性的表皮生长因子受体(EGFR)转移至巨噬细胞,通过 MEKK2 激酶途径影响 IFN-1 的产生,从而抑制机体先天性免疫应答。TEX 所带的表皮生长因子受体(EGFR)和人表皮生长因子受体 2 (Her-2) 可以激活单核细胞的 MAPK 信号通路,减少 Caspase 酶裂解,进而减少单核细胞凋亡,有利于形成大量 TAMs,含 miR-150 的外泌体可促使 TAMs 分泌更多的血管内皮生长因子(VEGF),促进肿瘤血管生成^[35]。卵巢癌外泌体表达 NKG2D 的配体,可以下调外周血单核细胞中的 NKG2D 受体蛋白表达,减弱该蛋白介导的细胞毒性^[36]。慢性淋巴细胞白血病血浆中的外泌体可诱导单核—巨噬细胞高表达 PD-L1,同时释放 CCL2、CCL4、IL-6 等促瘤因子^[37]。TEX 促进单核细胞分化为表达转化生长因子 TGF- β 的 DC 细胞,促进前列腺素 E2 分泌而干扰 T 细胞生成^[38]。

4 TEX 对树突状细胞的抑制

Ding 等^[39]研究发现人胰腺癌来源外泌体中的 miR-212-3p 就可以通过抑制调节因子 X 相关蛋白(regulatory factor X-associated protein,RFXAP)的表达,导致 MHC-II 类分子表达减少,引起 DCs 免疫耐受。TEXs 还可通过模式识别受体调节 DCs 的功能,如胰腺癌外泌体高表达 miRNA-203,可下调树突细胞上 TLR4 的表达,并减少 TLR4 下游 TNF- α 和 IL-12 的表达,抑制 DC 的免疫活性^[40]。TEXs 通过

HSP72/HSP105-TLR2/TLR4 信号通路,促使 DCs 分泌 IL-6,促进了肿瘤侵袭^[41]。

5 TEX 对骨髓来源的免疫抑制细胞(MDSC)的调节

TEX 可以通过促进 MDSC 分化和增殖,以及上调其抑制功能,募集 MDSC 于组织中等方式,促进肿瘤的增殖。研究表明,肿瘤来源的外泌体可诱导骨髓前体细胞分化为 MDSCs^[42]。Yu 等^[43]指出含有 PGE2 和 TGF- β 的乳腺癌细胞外泌体可诱导骨髓来源树突状细胞(bone marrow-derived cells,BMDC)分化为 MDSC,并分泌 IL-6,提高肿瘤细胞增殖。最新研究表明缺氧诱导的胶质瘤细胞可以通过将外泌体 miR-29a 和 miR-92a 转移到 MDSC 来刺激功能性 MDSC 的分化,进而调节肿瘤免疫抑制微环境^[44]。研究发现 TEXs 携带的多种热休克蛋白能够激活 MDSCs,TEX 表面的 hsp72 能与 MDSC 表面 TLR2 相结合,激活 STAT-3 信号通路,促进 MDSC 分泌 IL-6,同时,TEX 表面的 hsp70 也能与 MDSC 表面 TLR2 相结合,增强 MDSC 的免疫抑制功能^[45]。

6 TEX 对调节性 T 细胞的调节

TEX 可以通过促进 Treg 分化和增殖,以及上调其抑制功能,募集 Treg 于组织中等方式,以利于肿瘤的免疫抑制及免疫逃逸。有研究指出,IIIc~IV 期卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌患者血清来源的外泌体可以诱导 CD4⁺CD25^{neg}T 细胞转化为 CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺Treg,并上调 IL-10、TGF- β 1、Fas-L、CTLA-4、穿孔素和颗粒酶 B 的表达,增强 STAT3 的磷酸化,从而增强其免疫抑制功能,同时 TEX 该能促进 Treg 增殖,抑制其凋亡^[46]。Yamada 等^[47]证明,大肠癌细胞外泌体通过激活 TGF- β /Smad 通路和阻断 SAPK 通路诱导人外周血 CD4⁺T 细胞和 Jurkat 细胞转化为 Treg 细胞表型,而 Treg 细胞能显著性促进肿瘤细胞的增殖。Yin 等^[48]发现肺癌 miRNA-214 可以促进调节性 T 细胞扩增,同时增加 Treg 细胞内 IL-10 水平,miRNA-214 很可能是依靠外泌体发挥作用。另有实验证明鼻咽癌细胞起源的外泌体含有 CCL-20 在肿瘤微环境中对 Treg 细胞的异常聚集起

重要调节作用^[49]。

7 总结与展望

外泌体作为细胞间信息交换的新型媒介，在人体免疫调节中发挥着重要的作用。外泌体引起细胞间信息交换的功能的发现引起了学者们广泛关注，对外泌体的功能及其机制等进行了广泛研究，尤其是肿瘤来源外泌体。就目前研究来看，外泌体通过多种方式参与机体的免疫调节，不同肿瘤来源外泌体发挥免疫调节的机制不尽相同，其调节机制是否有共通点，有待进一步研究。进一步了解 TEX 对机体免疫的调节机制，有助于调整免疫治疗的方式方法，有望在此基础上建立基于外泌体的新型诊断、治疗方式，提高患者的生存率。随着研究的发展，外泌体将成为肿瘤免疫治疗的热点之一。

参考文献：

- [1] Li K, Chen Y, Li A, et al. Exosomes play roles in sequential processes of tumor metastasis [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(7): 1486–1495.
- [2] Chen Gang, Huang Alexander C, Zhang Wei, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response [J]. *Nature*, 2018, 560(7718): 382–386.
- [3] Cécile Keryer-Bibens, Catherine Pioche-Durieu, Cécile Villemant, et al. Exosomes released by EBV-infected nasopharyngeal carcinoma cells convey the viral latent membrane protein 1 and the immunomodulatory protein galectin 9 [J]. *BMC Cancer*, 2006, 6: 283.
- [4] Ye SB, Li ZL, Luo DH, et al. Tumor-derived exosomes promote tumor progression and T-cell dysfunction through the regulation of enriched exosomal microRNAs in human nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(14): 5439–5452.
- [5] Brinton LT, Sloane HS, Kester M, et al. Formation and role of exosomes in cancer [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(4): 659–671.
- [6] Liu Y, Gu Y, Cao X. The exosomes in tumor immunity [J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(9): e1027472.
- [7] Rong L, Li R, Li S, et al. Immunosuppression of breast cancer cells mediated by transforming growth factor- β in exosomes from cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 500–504.
- [8] Stenqvist AC, Nagaeva O, Baranov V, et al. Exosomes secreted by human placenta carry functional Fas ligand and TRAIL molecules and convey apoptosis in activated immune cells, suggesting exosome-mediated immune privilege of the fetus [J]. *J Immunol*, 2013, 191(11): 5515–5523.
- [9] Whiteside TL. Immune modulation of T-cell and NK (natural killer) cell activities by TEXs (tumour-derived exosomes) [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(1): 245–251.
- [10] Czysowska M, Szczepanski MJ, Szajnik M, et al. Mechanisms of T-cell protection from death by IRX-2: a new immunotherapeutic [J]. *Cancer Immunol Immun*, 2011, 60(4): 495–506.
- [11] Klibi J, Niki T, Riedel A, et al. Blood diffusion and Th1-suppressive effects of galectin-9-containing exosomes released by Epstein-Barr virus-infected nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Blood*, 2009, 113(9): 1957–1966.
- [12] Muller L, Mitsuhashi M, Simms P, et al. Tumor-derived exosomes regulate expression of immune function-related Genes in human T cell subsets [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20254.
- [13] Lundholm M, Schröder M, Nagaeva O, et al. Prostate tumor-derived exosomes down-regulate NKG2D expression on natural killer cells and CD8⁺ T cells: mechanism of immune evasion [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108925.
- [14] Cocucci E, Meldolesi J. Ectosomes and exosomes: shedding the confusion between extracellular vesicles [J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(6): 364–372.
- [15] Huang SH, Li Y, Zhang J, et al. Epidermal growth factor receptor-containing exosomes induce tumor-specific regulatory T cells [J]. *Cancer Invest*, 2013, 31(5): 330–335.
- [16] Liu ZM, Wang YB, Yuan XH. Exosomes from murine-derived GL26 cells promote glioblastoma tumor growth by reducing number and function of CD8⁺ T cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(1): 309–314.
- [17] Wu Y, Deng W, McGinley EC, et al. Melanoma exosomes deliver a complex biological payload that upregulates PTPN11 to suppress T lymphocyte function [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2017, 30(2): 203–218.
- [18] Maybruck BT, Pfannenstiel LW, Diaz Montero M, et al. Tumor-derived exosomes induce CD8⁺ T cell suppressors [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 65.
- [19] Ueda R, Kohanbash G, Sasaki K, et al. Dicer-regulated microRNAs 222 and 339 promote resistance of cancer cells to cytotoxic T-lymphocytes by down-regulation of ICAM-1 [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, 106(26): 10746–10751.
- [20] Szczepanski MJ, Szajnik M, Welsh A, et al. Blast-derived microvesicles in sera from patients with acute myeloid leukemia suppress natural killer cell function via membrane-associated transforming growth factor- β 1 [J]. *Haematologica*, 2011, 96(9): 1302–1309.
- [21] Berchem G, Noman MZ, Bosseler M, et al. Hypoxic tumor-derived microvesicles negatively regulate NK cell function by a mechanism involving TGF- β and miR23a transfer [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(4): e1062968.
- [22] Xia Y, Zhang Q, Zhen Q, et al. Negative regulation of tumor-infiltrating NK cell in clear cell renal cell carcinoma patients through the exosomal pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(23): 37783–37795.

- [23] Berchem G, Noman MZ, Bosseler M, et al. Hypoxic tumor-derived microvesicles negatively regulate NK cell function by a mechanism involving TGF-beta and miR23a transfer [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(4):e1062968.
- [24] Hong Chang Sook, Muller Laurent, Boyiadzis Michael, et al. Isolation and characterization of CD34+ blast-derived exosomes in acute myeloid leukemia [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e103310.
- [25] Baginska J, Viry E, Paggetti J, et al. The critical role of the tumor microenvironment in shaping natural killer cell-mediated anti-tumor immunity[J]. *Front Immunol*, 2013, 4:490.
- [26] Mincheva-Nilsson L, Baranov V. Cancer exosomes and NKG2D receptorligand interactions; impairing NKG2D-mediated cytotoxicity and anti-tumour immune surveillance[J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 28:24–30.
- [27] Chen JH, Xiang JY, Ding GP, et al. Cholangiocarcinoma-derived exosomes inhibit the antitumor activity of cytokine-induced killer cells by down-regulating the secretion of tumor necrosis factor-alpha and perforin[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2016, 17(7):537–544.
- [28] Chen X, Ying X, Wang X, et al. Exosomes derived from hypoxic epithelial ovarian cancer deliver microRNA-940 to induce macrophage M2 polarization [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1):522–528.
- [29] Chow Amy, Zhou Weiying, Liu Liang, et al. Macrophage immunomodulation by breast cancer-derived exosomes requires Toll-like receptor 2-mediated activation of NF-κB [J]. *Sci Rep*, 2014, 4:5750.
- [30] Park Jung Eun, Dutta Bamaprasad, Tse Shun Wilford, et al. Hypoxia-induced tumor exosomes promote M2-like macrophage polarization of infiltrating myeloid cells and microRNA-mediated metabolic shift[J]. *Oncogene*, 2019, 38(26):5158–5173.
- [31] Chow Amy, Zhou Weiying, Liu Liang, et al. Macrophage immunomodulation by breast cancer-derived exosomes requires Toll-like receptor 2-mediated activation of NF-κB [J]. *Sci Rep*, 2014, 4:5750.
- [32] Menck K, Klemm F, Gross JC, et al. Induction and transport of Wnt 5a during macrophage-induced malignant invasion is mediated by two types of extracellular vesicles [J]. *Oncotarget*, 2013, 4(11):2057–2066.
- [33] Fabbri M, Paone A, Calore F, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(31):12110–12116.
- [34] Gao L, Wang L, Dai T, et al. Tumor-derived exosomes antagonize innate antiviral immunity [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(3):233–245.
- [35] Liu Y, Zhao L, Li D, et al. Microvesicle-delivery miR-150 promotes tumorigenesis by up-regulating VEGF, and the neutralization of miR-150 attenuate tumor development[J]. *Protein Cell*, 2013, 4(12):932–941.
- [36] Peinado H, Aleckovic M, Lavotshkin S, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through met [J]. *Nat Med*, 2012, 18(6):883–891.
- [37] Haderk F, Schulz R, Iskar M, et al. Tumor-derived exosomes modulate PD-L1 expression in monocytes [J]. *Sci Immunol*, 2017, 2(13):eaah5509.
- [38] Atay S, Godwin AK. Tumor -derived exosomes: a message delivery system for tumor progression [J]. *Commun Integr Biol*, 2014, 7(1):e28231.
- [39] Ding G, Zhou L, Qian Y, et al. Pancreatic cancer-derived exosomes transfer miRNAs to dendritic cells and inhibit RFXAP expression via miR-212-3p[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30):29877–29888.
- [40] Zhou M, Chen J, Zhou L, et al. Pancreatic cancer derived exosomes regulate the expression of TLR4 in dendritic cells via miR-203[J]. *Cell Immunol*, 2014, 292(1–2):65–69.
- [41] Shen Yingying, Guo Danfeng, Weng Lixia, et al. Tumor-derived exosomes educate dendritic cells to promote tumor metastasis via HSP72/HSP105-TLR2/TLR4 pathway [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6:e1362527.
- [42] Condamine T, Gabrilovich DL. Molecular mechanisms regulating myeloid-derived suppressor cell differentiation and function[J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(1):19–25.
- [43] Yu S, Liu C, Su K, et al. Tumor exosomes inhibit differentiation of bone marrow dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2007, 178(11):6867–6875.
- [44] Guo Xiaofan, Qiu Wei, Wang Jian, et al. Glioma exosomes mediate the expansion and function of myeloid-derived suppressor cells through microRNA-29a/Hbp1 and microRNA-92a/Prkar1a pathways[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(12):3111–3126.
- [45] Gobbo J, Marcion G, Cordonnier M, et al. Restoring anti-cancer immune response by targeting tumor-derived exosomes with a HSP70 peptide aptamer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(3).
- [46] Szajnik M, Czystowska M, Szczepanski MJ, et al. Tumor-derived microvesicles induce, expand and up-regulate biological activities of human regulatory T cells (Treg)[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7):e11469.
- [47] Yamada N, Kuranaga Y, Kumazaki M, et al. Colorectal cancer cell-derived extracellular vesicles induce phenotypic alteration of T cells into tumor-growth supporting cells with transforming growth factor-β1-mediated suppression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19):27033–27043.
- [48] Yin Y, Cai X, Chen X, et al. Tumor-secreted miR-214 induces regulatory T cells; a major link between immune evasion and tumor growth [J]. *Cell Res*, 2014, 24(10):1164–1180.
- [49] Mrizak Dhafer, Martin Nathalie, Barjon Clément, et al. Effect of nasopharyngeal carcinoma-derived exosomes on human regulatory T cells[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(1):363.